

(-)-2-(N-正丙基氨基)-5-羟基四氢化萘的合成

左洪剑¹ 杜洪光^{1*} 李 明¹ 刘喜全² 杜振涛² 王树明²

(1. 北京化工大学理学院, 北京 100029; 2. 北京康倍得医药技术开发有限公司, 北京 100089)

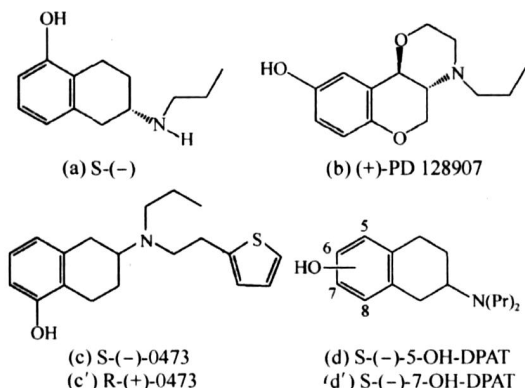
摘要: 以 1,6-二甲氧基萘为原料, 经 Na/C₂H₅OH 还原生成 5-甲氧基-2-四氢萘酮, 与正丙胺还原胺化生成外消旋化合物 2-(N-正丙基氨基)-5-甲氧基四氢化萘, 经拆分得到手性的化合物 (-)-2-(N-正丙基氨基)-5-甲氧基四氢化萘, 再去甲基反应得到化合物 (-)-2-(N-正丙基氨基)-5-羟基四氢化萘。采用元素分析、红外光谱、¹H-NMR 和 ¹³C-NMR 表征了中间体和产物的分子结构。通过合成工艺的研究, 得到较好的工艺条件, 反应总收率达 16.8%。采用一步法的还原胺化反应, 不仅简化了反应步骤, 而且收率提高了 16.2%。

关键词: 1,6-二甲氧基萘; 还原胺化; (-)-2-(N-正丙基氨基)-5-羟基四氢化萘; 拆分

中图分类号: O621.3; TQ241.52

引言

(-)-2-(N-正丙基氨基)-5-羟基四氢化萘(a)具有 2-氨基-1,2,3,4-四氢化萘主体结构, 是一类重要的医药中间体。医学上发现具有这类结构的化合物不仅针对拟交感神经产生作用, 同时对多巴胺受体也有作用^[1], 例如化合物 a、b、c、c' 和 d^[1-3], 其中, c(罗替戈汀, 英文名 Rotigotine)是具有高度特异性的非麦角多巴胺 D₂ 受体激动剂, 选择性作用于多巴胺 D₂ 受体, 作为一种重要的治疗帕金森病药物, 可显著改善早期帕金森病症状和体征。化合物 a、b、c、c' 和 d 的分子结构如下:



化合物 a 可以用来制备多种针对多巴胺受体的药物。化合物 a 的合成路线有两种: 一种是通过合

成外消旋化合物 2-(N-正丙基氨基)-5-甲氧基四氢化萘, 经拆分^[4]制备手性化合物, 再去甲基化制备化合物 a; 另外一种首先是合成手性的化合物 (-)-2-(N-苄基氨基)-5-甲氧基四氢化萘^[5], 经氮上烷基化连上正丙基后, 再脱苄基和去甲基化制备化合物 a。对于化合物 a 的合成研究, 未见国内报道。本文采用第一种路线合成手性医药中间体 a, 并进行合成工艺优化研究, 简化了反应步骤, 提高了收率。通过放大实验, 进一步证实了该合成路线的实用性, 对该类医药中间体原料的生产有重要参考价值。

1 实验部分

1.1 主要试剂与仪器

1,6-二甲氧基萘, 98%, 上海达瑞精细化学品有限公司; 金属钠, 99.5%, 北京化学试剂公司; 氧化铂, 铂含量 79.6%, 陕西开达化工有限责任公司; 氢溴酸, 40%, 北京化工厂。

WZZ-3 自动旋光仪, 上海精密科学仪器有限公司; HGH-300E(500E) 氢气发生器, 北京汇龙公司; Vario EI 元素分析仪, 德国 Elementar 公司; Avance DRX600 核磁共振仪, 德国 Bruker 公司; Bruker 66v/s 红外光谱仪, 德国 Bruker 公司。

1.2 合成

以 1,6-二甲氧基萘(e)为原料, 经 Na/EtOH 还原^[6-7]生成 5-甲氧基-2-四氢萘酮(f), 化合物 f 与正丙胺经还原胺化制备外消旋化合物 2-(N-正丙基氨基)-5-甲氧基四氢化萘(i)^[8-10], 经拆分得到手性的 (-)-2-(N-正丙基氨基)-5-甲氧基四氢化萘(j), 最后

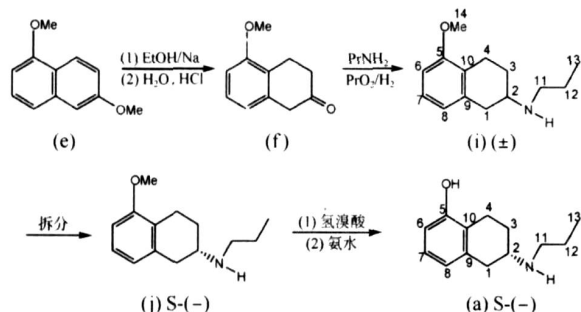
收稿日期: 2007-03-15

第一作者: 男, 1982 年生, 硕士生

*通讯联系人

E-mail: dhg@mail.buct.edu.cn

与氢溴酸反应去甲基化后生成化合物 a^[4]。合成路线如下:



1.2.1 5-甲氧基-2-四氢萘酮(f)的合成 在 500 mL 的三口瓶中,加入 22.0 g 原料 e (117.0 mmol) 和 180 mL 无水乙醇,搅拌加热至回流。分批加入 19.0 g 金属钠(826.1 mmol),反应回流 1 h。冷却至室温,滴加 80 mL 水和 98 mL 浓盐酸,再加热回流 0.5 h。冷却至室温,用乙醚萃取 3 次。合并有机相,用饱和碳酸钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤,经无水硫酸镁干燥后浓缩。

搅拌下加入 100 mL 饱和亚硫酸氢钠溶液反应,滤出固体,用乙醚洗涤。固体在盐酸(质量分数为 10%)中分解,用乙醚萃取 3 次。合并有机相,用水洗涤,无水硫酸镁干燥后浓缩,再减压蒸馏得到 12.8 g 浅绿色固体 f。收率 62.1% (文献值 65%^[7])。熔点 28~30。

1.2.2 2-(N-正丙基氨基)-5-甲氧基四氢化萘(i)的合成 在 500 mL 的三口瓶中,加入 12.5 g 化合物 f (71.0 mmol)、12.8 g 冰醋酸(213.2 mmol)、0.05 g 氧化铂和 200 mL 无水乙醇。通入氢气,搅拌下通过平衡加料管滴加 12.6 g 正丙胺(213.2 mmol),反应液加热至 50,持续反应 24 h。反应结束后过滤,滤液浓缩,加入 100 mL 水,用氢氧化钠溶液调至碱性,用乙醚萃取 3 次。合并有机相,用水洗涤,干燥,浓缩,得到化合物 i。在氯化氢的乙醚溶液中生成 i 的盐酸盐 16.1 g,收率 88.7%。熔点 260~262 (文献值 260~261^[9])。

16.1 g 化合物 i 的盐酸盐(63.0 mmol)加到 50 mL 的氢氧化钠溶液(质量分数为 10%)和 50 mL 乙醚的混合溶液中,搅拌反应 1 h。静置分层,水相用乙醚萃取 3 次。合并有机相,用水洗涤,干燥,浓缩,得到 13.4 g 化合物 i。收率为 97.1%。

1.2.3 (-)-2-(N-正丙基氨基)-5-甲氧基四氢化萘(j)的合成 在 100 mL 的三口瓶中,加入 6.2 g 化合物 i (28.5 mmol)、7.8 g 拆分试剂 4-(2-氯苯基)-5,5-

二甲基-2-羟基-1,3,2-二氧磷杂环己烷-2-氧化物(28.5 mmol)、30 mL 无水乙醇和 10 mL 去离子水,搅拌下加热回流至固体完全溶解,冷却,过滤,用乙醚洗涤。固体加到 50 mL 氢氧化钠溶液(质量分数为 5%)和 50 mL 乙醚的混合溶液中,搅拌反应 1 h。静置分层,水相用乙醚萃取 3 次。合并有机相,用水洗涤,干燥,浓缩,得到化合物 j。在氯化氢的乙醚溶液中生成 j 盐酸盐 2.9 g,收率 39.9% (文献值 43%^[4])。熔点 279~281 (文献值 279~283^[4])。

1.2.4 (-)-2-(N-正丙基氨基)-5-羟基四氢化萘(a)的合成 在 250 mL 的三口瓶中,加入 10.0 g 化合物 j 的盐酸盐(39.1 mmol)和 175 mL 氢溴酸,搅拌下加热回流 4 h,冷却,抽滤,丙酮洗涤后干燥,得到 a 的氢溴酸盐 9.3 g,收率 83.1%。熔点 258~259 (文献值 249~251^[4])。

9.3 g 产物 a 的氢溴酸盐(32.5 mmol)溶于 60 mL 乙醚和 20 mL 氨水(质量分数为 25%)混合溶液中,搅拌反应 1 h,分离出有机层,水相用乙醚萃取 3 次。合并有机相,用水洗涤,干燥,浓缩,得到 6.3 g 化合物 a,收率 94.5%。熔点 84~85。

2 结果与讨论

2.1 化合物的结构分析

(1) 化合物 f

通过元素分析可知,化合物 f 中 C 和 H 元素的质量分数分别为 74.77% (理论值 75.00%) 和 6.92% (理论值 6.82%)。红外光谱中,3000 cm⁻¹ 处中等强度峰为苯环上碳氢伸缩振动峰,2956~2837 cm⁻¹ 处的宽峰为甲基、亚甲基的伸缩振动峰,1717 cm⁻¹ 处的峰为羰基的伸缩振动峰,1588 cm⁻¹ 处的强峰为苯环上骨架振动峰,1473 cm⁻¹ 处的强峰为甲基、亚甲基的变形振动峰,1269 cm⁻¹ 处的强峰为芳香醚的不对称伸缩振动峰,1089 cm⁻¹ 处的强峰为芳香醚的对称伸缩振动峰。

(2) 化合物 i 的盐酸盐

在化合物 i 的盐酸盐中,碳元素的质量分数为 65.62 (理论值 65.75), w (H)/% = 8.62 (理论值 8.61), w (N)/% = 5.31 (理论值 5.48)。红外光谱中,3432 cm⁻¹ 处的宽峰为铵盐的 N—H 伸缩振动峰,2966~2941 cm⁻¹ 处的宽峰为甲基、亚甲基的伸缩振动峰,2835~2443 cm⁻¹ 处的尖峰为仲铵盐的 N—H 伸缩振动峰,1588 cm⁻¹ 处强峰为苯环上骨架

振动峰, 1468 cm^{-1} 处的强峰为甲基、亚甲基的变形振动峰, 1262 cm^{-1} 处的强峰为芳香醚的不对称伸缩振动峰, 1097 cm^{-1} 处的强峰为芳香醚的对称伸缩振动峰。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz) 中化学位移及各峰的归属为: $7.23 \sim 7.20$ (1H), t, $\text{OCH}_3\text{-C}_6\text{H}_3$; $6.90 \sim 6.88$ (1H), d, $\text{OCH}_3\text{-C}_6\text{H}_3$; $6.84 \sim 6.82$ (1H), d, $\text{OCH}_3\text{-C}_6\text{H}_3$; 3.82 (3H), s, $\text{OCH}_3\text{-C}_6\text{H}_3$; $3.52 \sim 3.50$ (1H), m, $\text{N-C}_6\text{H}_7$; $3.24 \sim 3.20$ (1H), m, $\text{N-C}_6\text{H}_7$; $3.12 \sim 3.09$ (2H), t, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2$; $2.95 \sim 2.86$ (2H), m, $\text{N-C}_6\text{H}_7$; 2.62 (1H), m, $\text{N-C}_6\text{H}_7$; 2.30 (1H), m, $\text{N-C}_6\text{H}_7$; $1.82 \sim 1.79$ (1H), m, $\text{N-C}_6\text{H}_7$; $1.73 \sim 1.68$ (2H), m, CH_2CH_3 ; $0.99 \sim 0.96$ (3H), t, CH_2CH_3 。 $^{13}\text{C-NMR}$ 中化学位移及各峰的归属为(碳的编号见化合物 i 的结构式) 157.18 (C10)、 134.36 (C5)、 127.20 (C9)、 123.87 (C6)、 121.49 (C7)、 108.38 (C8)、 55.72 (C14)、 53.40 (C2)、 46.05 (C11)、 31.79 (C1)、 25.21 (C3)、 21.94 (C4)、 19.67 (C12)、 11.56 (C13)。

(3) 化合物 j 的盐酸盐

化合物 j 的盐酸盐的 $[\alpha]_{\text{D}}^{19}$ (比旋光度) 为 -64.8° (c 1.0, 甲醇)。文献^[4]中 $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -65.2^\circ$ (c 1.0, 甲醇)。

(4) 化合物 a 的氢溴酸盐

化合物 a 中 $w(\text{C})/\% = 54.27$ (理论值 54.54), $w(\text{H})/\% = 7.01$ (理论值 6.99), $w(\text{N})/\% = 4.67$ (理论值 4.89)。红外光谱中, 3300 cm^{-1} 处的宽峰为铵离子的 N—H 伸缩振动峰和酚羟基的伸缩振动峰, 3176 cm^{-1} 处的宽峰为羟基的伸缩振动峰, 2980 cm^{-1} 处宽峰为甲基、亚甲基的伸缩振动峰, $2834 \sim 2408\text{ cm}^{-1}$ 处的尖峰为仲铵盐的 N—H 伸缩振动峰, 1589 cm^{-1} 处强峰为苯环上骨架振动峰, 1466 cm^{-1} 处的强峰为甲基、亚甲基的变形振动峰, 1272 cm^{-1} 处强峰为 C—O 的伸缩振动峰。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz) 中化学位移及各峰的归属为: $7.12 \sim 7.09$ (1H), t, $\text{OH-C}_6\text{H}_3$; $6.79 \sim 6.76$ (2H), m, $\text{OH-C}_6\text{H}_3$; $3.53 \sim 3.50$ (1H), m, $\text{N-C}_6\text{H}_7$; $3.24 \sim 3.20$ (1H), m, $\text{N-C}_6\text{H}_7$; $3.13 \sim 3.10$ (2H), t, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2$; $2.93 \sim 2.85$ (2H), m, $\text{N-C}_6\text{H}_7$; $2.66 \sim 2.63$ (1H), m, $\text{N-C}_6\text{H}_7$; 2.31 (1H), m, $\text{N-C}_6\text{H}_7$; $1.84 \sim 1.81$ (1H), m, $\text{N-C}_6\text{H}_7$; $1.74 \sim 1.69$ (2H), m, CH_2CH_3 ; $1.00 \sim 0.97$ (3H), t, CH_2CH_3 。 $^{13}\text{C-NMR}$ 中化学位移及各峰的归属为(碳的编号见化合物 i 的结构式) 155.27

(C10)、 134.27 (C5)、 126.91 (C9)、 122.39 (C6)、 119.94 (C7)、 112.69 (C8)、 53.78 (C2)、 46.15 (C11)、 31.91 (C1)、 25.38 (C3)、 22.00 (C4)、 19.69 (C12)、 11.54 (C13)。

2.2 还原胺化

合成化合物 i, 文献^[9-10]中是采用两步法, 即先通过化合物 f 与正丙胺在分子筛作用下制备亚胺, 滤出分子筛, 然后由亚胺加氢还原生成化合物 i。而本文采用一步法, 即直接由化合物 f 与正丙胺催化反应, 还未见文献报道。实验结果表明, 采用一步法的还原胺化不仅简化了实验操作, 而且收率由两步法的 72.5% 提高到 88.7%。

2.3 化合物 f 的提纯方法

以化合物 e 为原料, 经 Na/ EtOH 还原反应结束, 萃取及干燥后浓缩, 减压蒸馏得到产物 f, 收率为 65.7%。该产物经一步法的还原胺化反应, 最终制备得到 i 的盐酸盐。收率为 84.6%, 两步反应的总收率 55.6%。同经亚硫酸氢钠提纯处理的两步反应总收率 54.9% 比较, 收率相差不大。因此, 可不采用饱和的亚硫酸氢钠溶液处理, 以简化合成工艺。

2.4 放大实验

对每步反应进行了放大实验, 实验结果见表 1。将放大后的产品收率与小试的收率比较, 可以看出放大实验结果较好, 说明整个合成化合物 a 的工艺路线可以进行放大实验。

表 1 放大实验与小试实验收率的比较

Table 1 Comparison of the yields in small scale and large scale syntheses

| 化合物 | 放大倍数 | 收率/ % | |
|---------|------|-------|------|
| | | 小试 | 放大 |
| f | 15 | 65.7 | 67.5 |
| i 的盐酸盐 | 20 | 84.6 | 80.4 |
| j 的盐酸盐 | 80 | 39.9 | 38.7 |
| a 的氢溴酸盐 | 25 | 83.1 | 86.4 |

对拆分试剂进行了回收, 回收率达到 91.6%。实验表明, 回收后的拆分试剂可重复用于化合物 i 的拆分, 拆分效果不受影响。

3 结论

以 1,6-二甲氧基萘为原料, 经 Na/ EtOH 还原、还原胺化、拆分和去甲基化 4 步反应可得到手性化

合物(-)-2-(N-正丙基氨基)-5-羟基四氢化萘,反应总收率达到16.8%,且整个化合物a的合成工艺可以进行放大实验。采用一步法还原胺化反应,收率提高到了88.7%。

参考文献:

- [1] VLIET L A, TEPPER P G, DIJKSTRA D, et al. Affinity for dopamine D₂, D₃, and D₄ receptors of 2-aminotetralins. Relevance of D₂ agonist binding for determination of receptor subtype selectivity [J]. J Med Chem, 1996, 39: 4233 - 4237.
- [2] DUTTA A K, ALOKE K. Derivatives of 2-aminotetralins and pharmaceutical analogs there of exhibiting differential cns receptor activity and behavior: US 2003225154[P]. 2003-12-04.
- [3] TIMMERMAN W, RUSKIN, TEPPER P, et al. The effects of the enantiomers of the dopamine agonist N-0437 on food consumption and yawning behaviour in rats [J]. European Journal of Pharmacology, 1989, 174: 107 - 114.
- [4] SONESSON C, BARF T, NILSSON J, et al. Synthesis and evaluation of pharmacokinetic properties of mono-propyl analogs of 5-, 7-, and 8-[[(trifluoromethyl) sulfonyl]oxy]-2-aminotetralins: Central dopamine and serotonin receptor activity [J]. J Med Chem, 1995, 38: 1319 - 1329.
- [5] SEILER M P, STOLL A P, CLOSSE A, et al. Structure-activity relationships of dopaminergic 5-hydroxy-2-aminotetralin derivatives with functionalized N-alkyl substituents[J]. J Med Chem, 1986, 29: 912 - 917.
- [6] CORNFORTH J W, ROBINSON S R. Experiments on the synthesis of substances related of the sterols. Part XLVIII. Synthesis of a tricyclic degradation product of cholesterol[J]. J Chem Soc, 1949: 1855 - 1865.
- [7] ZIJLSTRA S, ELSINGA P H, OOSTERHUIS E Z, et al. Synthesis and *in vivo* distribution in the rat of several fluorine-18 labeled 5-hydroxy-2-aminotetralin derivatives[J]. Appl Radiat Isot, 1993, 44(3): 473 - 480.
- [8] AMES D E, EVANS D, GREY T F, et al. The synthesis of alkoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene derivatives. Part I. 2-amino-, alkylamino-, and dialkylamino-derivatives[J]. J Chem Soc, 1965: 2636 - 2641.
- [9] HACKSELL U, SVENSSON U, NILSSON J G. N-alkylated 2-aminotetralins: Central dopamine-receptor stimulating activity[J]. J Med Chem, 1979, 22: 1469 - 1475.
- [10] BAKTHAVACHALAM V, BAINDUR N, MADRAS B K, et al. Fluorescent probes for dopamine receptors: Synthesis and characterization of fluorescein and 7-nitrobenz-2-oxa-1,3-diazol-4-yl conjugates of D-1 and D-2 receptor ligands[J]. J Med Chem, 1991, 34: 3235 - 3241.

Synthesis of (-)-5-hydroxy-2-(N-propylamino) tetralin

ZUO HongJian¹ DU HongGuang¹ LI Ming¹ LIU XiQuan² DU ZhenTao² WANG ShuMing²

(1. School of Science, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029; 2. Beijing KBD Pharmaceutical Technology Development Co Ltd, Beijing 100089, China)

Abstract: Reduction of 1,6-dimethoxynaphthalene with Na/ EtOH afforded 5-methoxy-2-tetralone. Racemic 5-methoxy-2-(N-propylamino) tetralin was subsequently prepared by a reductive amination reaction using *n*-propylamine and the racemic mixture successfully resolved to give the chiral compound (-)-5-methoxy-2-(N-propylamino) tetralin, which was finally converted to (-)-5-hydroxy-2-(N-propylamino) tetralin via a demethylation reaction. By means of a systematic study, the optimum conditions were identified; the maximum observed overall yield was 16.8%. Furthermore it was found that by using a one-step reductive amination reaction, not only was the synthesis shortened, but the yield was enhanced by 16.2%. Structures of intermediate compounds and the final product were characterized by elemental analysis, IR, ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectroscopy.

Key words: 1,6-dimethoxynaphthalene; reductive amination; (-)-5-hydroxy-2-(N-propylamino)-tetralin; resolution